·论著·

不同肝纤维化风险的2型糖尿病患者临床特征及心血管疾病风险研究

聂媛媛[1]，方达[2]，徐浩[1]，杨东辉[2]，毕艳[2]，顾天伟[1*]

1.210008 江苏省南京市，南京中医药大学鼓楼临床医学院 南京鼓楼医院内分泌科
2.210008 江苏省南京市，南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科
*通信作者：顾天伟，副教授/副主任医师；E-mail：gutianwei@njglyy.com

【摘要】 **背景** 2型糖尿病（T2DM）和代谢相关脂肪性肝病（MAFLD）之间相互影响，两者的并存会进一步增加心血管疾病（CVD）及肝纤维化等不良结局风险。因此有必要对T2DM患者，特别是伴有多种心脏代谢风险的患者，进行MAFLD筛查和肝纤维化风险分层。**目的** 探讨不同肝纤维化风险的T2DM患者的临床特征及CVD风险。**方法** 回顾性纳入2020年7月—2023年6月在南京鼓楼医院内分泌科住院的T2DM患者1 425例为研究对象，患者均接受肝脏瞬时弹性扫描仪（FibroTouch）检查。参考2023年美国糖尿病协会（ADA）《糖尿病诊疗标准》建议，根据肝纤维化4指数（FIB4）与肝脏硬度值（LSM）将患者分为3组：肝纤维化低风险组（1 235例）、肝纤维化中风险组（110例）和肝纤维化高风险组（80例）。比较各组之间临床特征，利用Framingham风险评分（FRS）评估10年心血管疾病发生风险。进一步将不同肝纤维化风险患者根据CVD风险分层进一步分为4组：心肝低危组（214例）、心高肝低危组（1 021例）、心肝高危组（178例）和心低肝高危组（12例），比较前3组T2DM患者的临床特征。**结果** 纳入1 425例T2DM患者中有5.6%属于肝纤维化高风险患者。肝纤维化高风险组患者年龄、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、直胆红素（DBIL）、糖化血红蛋白（HbA_{1c}）、脂肪衰减参数（UAP）、LSM、FIB4、肌肉质量减少、糖尿病周围神经病变、降脂治疗高于肝纤维化低风险组，血小板（PLT）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、总胆固醇（TC）、骨骼肌质量指数（SMI）低于肝纤维化低风险组，天冬氨酸氨基转移酶（AST）、糖尿病视网膜病变高于肝纤维化低风险组和肝纤维化中风险组（$P<0.05$）。分层分析结果显示，年龄>60岁、HbA_{1c}>9%、肝酶异常以及合并肌肉质量减少的T2DM患者肝纤维化风险更高（$P<0.05$）。不同肝纤维化风险患者CVD风险患病率比较结果显示，随着肝纤维化风险的增加，CVD高风险的患病率逐渐增加（$\chi^2_{趋势}=35.900$，$P<0.001$）。心肝高危组患者的年龄、AST、DBIL、UAP、LSM、FIB4、FRS、糖尿病周围神经病变、降脂治疗高于心肝低危组和心高肝低危组，PLT低于心肝低危组和心高肝低危组（$P<0.05$）。**结论** T2DM患者是发生肝纤维化及CVD的高风险人群，其中高龄、血糖控制不佳、合并多种糖尿病并发症、肝酶异常、肝脏脂质沉积增加或肌肉质量减少会增加CVD和肝纤维化风险，应加强对这部分患者的早期监测与预防管理。

【关键词】 2型糖尿病；肝纤维化；心血管疾病；代谢相关脂肪性肝病；心血管风险
【中图分类号】 R 587.1 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0432

Clinical Characteristics and Cardiovascular Disease Risk of Type 2 Diabetes Populations with Different Liver Fibrosis Risks

NIE Yuanyuan[1]，*FANG Da*[2]，*XU Hao*[1]，*YANG Donghui*[2]，*BI Yan*[2]，*GU Tianwei*[1*]

1.*Department of Endocrinology*，*Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Nanjing University of Chinese Medicine*，*Nanjing* 210008，*China*；

2.*Department of Endocrinology*，*Nanjing Drum Tower Hospital*，*the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School*，*Nanjing* 210008，*China*

基金项目：南京市卫生科技发展专项资金项目重点项目（ZKX2202）
引用本文：聂媛媛，方达，徐浩，等.不同肝纤维化风险的2型糖尿病患者临床特征及心血管疾病风险研究［J］.中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0432.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］

NIE Y Y，FANG D，XU H，et al. Clinical characteristics and cardiovascular disease risk of type 2 diabetes populations with different liver fibrosis risks［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

*Corresponding author: GU Tianwei, Associate professor/Associate chief physician; E-mail: gutianwei@njglyy.com

【Abstract】 **Background** Type 2 diabetes (T2DM) and metabolism-associated fatty liver disease (MAFLD) interact with each other, and the coexistence of the two further increases the risk of adverse outcomes such as cardiovascular disease (CVD) and liver fibrosis. Therefore there is a need for MAFLD screening and liver fibrosis risk stratification in patients with T2DM, especially those with multiple cardio-metabolic risks. **Objective** To investigate the clinical metabolic characteristics of T2DM patients with different risk of liver fibrosis and CVD risks. **Methods** A total of 1 425 T2DM patients admitted to our department from July 2020 to June 2023 were included in the study. All patients underwent liver transient elastography (FibroTouch) examination. According to the 2023 American Diabetes Association (ADA) Standards of Medical Care in Diabetes, the population is classified based on the FIB-4 index and liver stiffness measurement (LSM) into three groups: low-risk group (n=1 235), intermediate-risk group (n=110), and high-risk group (n=80). The clinical characteristics among the groups were compared, and the Framingham Risk Score (FRS) was utilized to assess the 10-year risk of CVD. Furthermore, the different populations at varying risks of liver fibrosis were stratified based on CVD risk into three groups: Low-CVD Low hepatic risk Group (n=214), High-CVD Low hepatic risk Group (n=1 021), High-CVD High hepatic risk Group (n=178), Low-CVD High hepatic risk Group (n=12). The clinical characteristics of T2DM patients were compared in the first 3 groups. **Results** The results showed that inclusion 5.6% of the 1, 425 patients with T2DM were at high risk of liver fibrosis.Age, alanine aminotransferase (ALT), direct bilirubin (DBIL), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), fat attenuation parameter (UAP), LSM, FIB4, muscle mass loss, diabetic peripheral neuropathy, lipid-lowering therapy were higher in patients in the high-risk group than in the low-risk group of hepatic fibrosis, and platelets (PLT), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), total cholesterol (TC), and skeletal muscle mass index (SMI) were lower than those in the low-risk group for liver fibrosis, and aspartate aminotransferase (AST) and diabetic retinopathy were higher than those in the low-risk group for liver fibrosis and the intermediate-risk group for liver fibrosis (P<0.05). Stratified analysis showed that T2DM patients with age>60 years, HbA_{1c}>9%, abnormal liver enzymes, and combined muscle mass loss were at higher risk of liver fibrosis (P<0.05). Comparison of the prevalence of CVD risk in patients with different risks of liver fibrosis showed a progressive increase in the prevalence of high CVD risk as the risk of liver fibrosis increased (χ^2_{trend}=35.900, P<0.001). Age, AST, DBIL, UAP, LSM, FIB4, FRS, diabetic peripheral neuropathy, and lipid-lowering therapy were higher and PLT was lower in patients in the High-CVD High hepatic risk Group than in the the Low-CVD Low hepatic risk Group and the High-CVD Low hepatic risk Group (P<0.05). **Conclusion** Patients with T2DM are at high risk of developing liver fibrosis and CVD, in which advanced age, poor glycemic control, combination of multiple diabetic complications, liver enzyme abnormalities, increased hepatic lipid deposition, or decreased muscle mass increase the risk of CVD and hepatic fibrosis, and early monitoring and preventive management should be strengthened in this group of patients.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Hepatic fibrosis; Cardiovascular diseases; Metabolic associated fatty liver disease; Cardiovascular risk

2 型糖尿病（T2DM）和代谢相关脂肪性肝病（MAFLD）密切相关。流行病学数据显示，约有 60%~70% 的 T2DM 患者合并 MAFLD[1]。与非 T2DM 患者相比，T2DM 合并 MAFLD 患者发生肝功能失代偿和肝细胞癌风险增加了 2~3 倍[2]。同时在 T2DM 患者中，MAFLD 会进一步增加其心血管疾病（CVD）的风险[3]，此外 MAFLD、CVD 和 T2DM 的共存也会进一步加速心肾不良事件以及死亡的发生[4]。2023 年美国糖尿病协会（ADA）颁布的《糖尿病诊疗标准》[5]首次建议，对所有 T2DM 患者，特别是伴有多种心脏代谢风险的患者，均应利用肝纤维化 4 指数（Fibrosis 4 Score，FIB4）结合瞬时弹性成像技术进行 MAFLD 筛查和肝纤维化风险分层。因此有必要对不同肝纤维化风险的 T2DM 人群的临床特征及 CVD 风险进行分析，以期为 T2DM 合并 MAFLD 的患者肝纤维化及 CVD 风险的早期筛查与精细化管理提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性纳入 2020 年 7 月—2023 年 6 月于南京鼓楼医院内分泌科住院且接受 FibroTouch 检查的 T2DM 患者 2 587 例为研究对象。纳入标准:（1）T2DM 诊断参照《中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）》[6]；（2）年龄≥ 18 岁。排除标准：（1）患有病毒性肝炎、酒精性肝病（含过量饮酒史的患者，酒精摄入量，男性≥ 280 g/ 周；女性≥ 140 g/ 周[7]）、自身免疫性肝病、原发性胆汁性肝硬化等肝脏疾病；（2）合并妊娠；（3）合并糖尿病酮症酸中毒等急性并发症；（4）合并甲状腺功能异常；（5）合并各种恶性肿瘤。本研究已经通过

南京中医药大学附属鼓楼医院伦理委员会批准（伦理批准文号：2022-444-02），已豁免患者知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料：回顾性收集的患者临床资料包括年龄、性别、病程、是否初发糖尿病、吸烟史、饮酒史、高血压、肌肉质量减少、糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病、糖尿病周围神经病变、用药史（如降压药和调脂药）、BMI、舒张压（DBP）、收缩压（SBP）、空腹血糖（FBG）、空腹C肽、糖化血红蛋白（HbA_{1c}）、总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）、血小板（PLT）、总胆红素（TBIL）、直胆红素（DBIL）。

计算公式：稳态模型评估的胰岛素抵抗指数（HOMA2-IR）（https://www2.dtu.ox.ac.uk/homacalculator）；FIB4=年龄（岁）×AST（U/L）/PLT（$\times 10^9$/L）×ALT1/2（U/L）[8]。

1.2.2 相关定义及标准：（1）初发T2DM患者：既往无糖尿病病史、12个月内诊断的糖尿病[9]；（2）吸烟史：根据世界卫生组织（1984年）吸烟调查方法的建议，吸烟>1支/d，且吸烟时间≥1年者为有吸烟史[10]；（3）饮酒史：每周饮酒至少1次，连续或累积达到1年[11]，为排除酒精性肝病患者，酒精摄入量定义为男性<280 g/周；女性<140 g/周；（4）高血压：既往病史诊断为高血压，或虽然血压<140/90 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa），但仍在服用降压药物；（5）肌肉质量减少：SMI男性<7 kg/m^2，女性<5.7 kg/m^2[12]；（6）糖尿病相关并发症：参考《中国2型糖尿病防治指南（2020年版）》[6]，根据眼底照相结果诊断患者有无糖尿病视网膜病变；根据踝反射、振动觉、压力觉、温度觉、针刺痛觉以及神经电生理检查结果诊断有无糖尿病周围神经病变；根据持续存在的尿白蛋白/肌酐比值（UACR）增高和/或估算肾小球滤过率（eGFR）下降、同时排除其他慢性肾脏病（CKD）诊断有无糖尿病肾病；（7）用药史：高血压患者使用包括血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB）、钙通道阻滞剂（CCB）、利尿剂、β受体阻滞剂在内的1种或多种药物进行降压治疗；T2DM患者中使用胆固醇类、贝特类或其他降脂药物进行调脂治疗。

1.2.3 瞬时弹性成像技术检测：应用FibroTouch（中国海斯凯尔公司）对患者进行肝脏脂肪变及纤维化程度的评估。该仪器将根据皮肤到肝包膜距离的实时评估，为每位患者推荐合适探头，受试者置于仰卧位。右臂完全外展，确定肝脏区域后通过肋间隙扫描右肝叶进行测量。每个受试者使用一个探头在同一点进行至少10次测量，取中位数为检测结果，并要求四分位差小于中位数值的1/3，成功率≥60%，视为结果可靠[13]，每次检测均由同一位培训合格的医生操作。每位患者至少选取3个不同的测量位点检测，将其平均值作为最终数值，同时获得脂肪衰减参数（UAP）和肝脏硬度值（LSM）。UAP和LSM的结果分别以dB/m和kPa表示。UAP≥244 dB/m判断为脂肪肝。

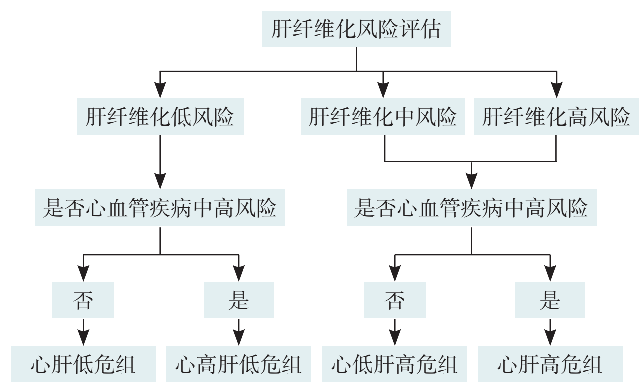
1.2.4 人体成分分析测定：使用韩国BiospaceInbody 770体成分分析仪进行检测。使用生物电阻抗法（biometric impedance analysis，BIA）测量内脏脂肪面积（VFA）与骨骼肌质量指数（SMI）。

1.3 分组标准

1.3.1 肝纤维化风险分组[5，14]：根据2023年ADA及2022年美国肝病学会（AASLD）针对糖尿病人群肝纤维化风险分层标准定义（结合中国肝纤维化诊断及治疗共识将FibroTouch与FibroScan诊断肝纤维化截断值进行换算[13]）分为肝纤维化低风险组（FIB4<1.30或FIB4=1.30~2.67且LSM<8 kPa）、肝纤维化中风险组（FIB4=1.30~2.67且LSM=8~11 kPa）和肝纤维化高风险组（FIB4>2.67或FIB4=1.30~2.67且LSM>11 kPa）。

1.3.2 十年动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）风险[15]：Framingham队列风险计算方法评分（Framingham Risk Score，FRS），FRS<10%为低风险组，FRS=10%~20%为中风险组，FRS>20%及既往发生过CVD事件（包括心绞痛、心肌梗死、猝死、脑卒中和短暂性脑缺血发作）的患者为高风险组[16]。

1.3.3 结合肝纤维化风险分组标准，将不同肝纤维化风险人群根据CVD风险分层进一步分组（图1）。（1）心肝低危组：肝纤维化为低风险组且ASCVD为低风险；（2）心高肝低危组：肝纤维化为低风险组且ASCVD为



注：该流程图肝纤维化风险评估参考2023年ADA及2022年AASLD针对糖尿病人群肝纤维化风险分层标准，将T2DM患者分为肝纤维化低、中、高三个风险等级；由于分组后肝纤维化高风险的人数较少，因此将肝纤维化风险中高风人群进行合并，再将不同肝纤维化风险人群根据根据心血管疾病风险进一步分为心肝低危组、心肝高危组、心低肝高危组、心高肝低危组。

图1 不同肝纤维化风险分组及CVD风险分层流程图

Figure 1 Flowchart of different liver fibrosis risk groups and stratification of cardiovascular disease risk

中高风险；（2）心低肝高危组：肝纤维化为中高风险组且 ASCVD 为低风险；（4）心肝高危组：肝纤维化为中高风险组且 ASCVD 为中高风险。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析。计数资料以例数和百分数表示，组间比较采用 χ^2 检验。正态性采 Kolmogorow-Smironov 检验，方差齐性采用 Levene 检验，符合正态分布的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，多组间比较采用单因素方差分析；非正态分布计量资料用 M（Q_1，Q_3）表示，多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验，事后比较采用 Dunn Bonferroni 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同肝纤维化风险的 T2DM 患者临床特征比较

共纳入 1 425 例 T2DM 患者，其中男 950 例（66.7%）、女 475 例（33.3%），平均年龄为（50±11）岁。将纳入患者按照肝纤维化风险程度分为 3 组，其中肝纤维化低风险组 1 235 例（86.7%），肝纤维化中风险组 110 例（7.7%），肝纤维化高风险组有 80 例（5.6%）。3 组患者性别、年龄、DBP、ALT、AST、PLT、DBIL、LDL-C、TC、HbA_{1c}、UAP、LSM、FIB4、FRS、SMI、肌肉质量减少、糖尿病视网膜病变、糖尿病周围神经病变、降脂治疗比较，差异均有统计学意义（P<0.05）；3 组患者 BMI、SBP、TBIL、HDL-C、TG、空腹 C 肽、FBG、HOMA2-IR、VFA、病程、初发糖尿病、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病肾病、降压治疗比较，差异均无统计学意义（P>0.05）。其中肝纤维化高风险组患者年龄、ALT、DBIL、HbA_{1c}、UAP、LSM、FIB4、肌肉质量减少、糖尿病周围神经病变、降脂治疗高于肝纤维化低风险组，PLT、LDL-C、TC、SMI 低于肝纤维化低风险组，AST、糖尿病视网膜病变高于肝纤维化低风险组和肝纤维化中风险组，差异均有统计学意义（P<0.05），见表 1。

进一步根据年龄、HbA_{1c}、BMI、肝酶是否异常（肝酶异常定义为 ALT 和/或 AST>30 U/L[17]）、是否合并肌肉质量减少将研究对象分为不同的亚组进行分析，结果显示，年龄 >60 岁、HbA_{1c}>9%、肝酶异常以及合并肌肉质量减少的 T2DM 患者肝纤维化风险更高，差异有统计学意义（P<0.05），见表 2。

2.2 不同肝纤维化风险患者 CVD 风险患病率比较

T2DM 患者中 CVD 低、中、高风险患病率分别为 22.4%、33.7%、43.9%。在肝纤维化低、中、高风险患者中统计 CVD 低、中、高风险患病率，在肝纤维化低风险患者中，CVD 低、中、高风险的患病率分别为 24.8%（306/1 235）、33.8%（417/1 235）、41.4%（512/1 235）；在肝纤维化中风险患者中，CVD 低、中、高风险的患病率分别为 8.2%（9/110）、33.6%（37/110）、58.2%（64/110）；在肝纤维化高风险患者中，CVD 低、中、高风险的患病率分别为 3.8%（3/80）、32.5%（26/80）、63.7%（51/80）。不同肝纤维化风险患者 CVD 风险患病率比较结果显示，随着肝纤维化风险的增加，CVD 高风险的患病率逐渐增加（$\chi^2_{趋势}$=35.900，P<0.001），见图 2。

表 2 不同亚组 T2DM 患者的肝纤维化风险比较［例（%）］

Table 2 Comparison of liver fibrosis risk in different subgroups of T2DM patients

项目	例数	肝纤维化低风险	肝纤维化中风险	肝纤维化高风险	χ^2值	P值
年龄					55.764	<0.001
≤60 岁	1 072	971（90.6）	59（5.5）	42（3.9）		
>60 岁	353	265（70.5）	51（14.5）	37（10.5）		
BMI					6.778	0.148
<24 kg/m²	427	366（85.7）	38（8.9）	23（5.4）		
24~28 kg/m²	670	573（85.5）	57（8.5）	40（6.0）		
>28 kg/m²	328	297（90.5）	15（4.6）	16（4.9）		
HbA_{1c}					14.386	0.006
<7%	339	303（89.3）	25（7.4）	11（3.3）		
7%~9%	517	451（87.2）	45（8.7）	21（4.1）		
>9%	569	482（84.7）	40（7.0）	47（8.3）		
肝酶异常					14.486	<0.001
否	692	617（89.1）	53（7.7）	22（3.2）		
是	733	619（84.4）	57（7.8）	57（7.8）		
合并肌肉质量减少					10.170	0.006
否	1 245	1093（87.8）	90（7.2）	62（5.0）		
是	180	142（79.3）	20（11.2）	17（9.5）		

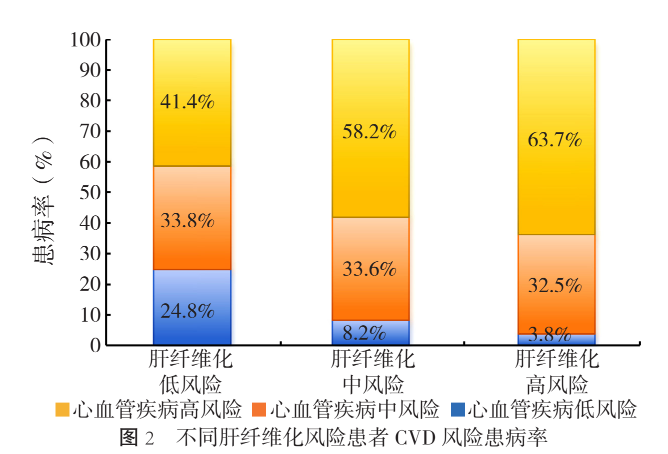


图 2 不同肝纤维化风险患者 CVD 风险患病率

Figure 2 Prevalence of cardiovascular disease risk in different liver fibrosis risk populations

2.3 不同肝纤维化风险患者根据 CVD 风险进一步分层的临床特征比较

将不同肝纤维化风险患者根据 CVD 风险进一步分为 4 组，其中心高肝低危组 1 021 例（71.6%），占比最高；

表 1　不同肝纤维化风险的 T2DM 患者临床特征比较

Table 1　Comparison of clinical characteristics of T2DM Population with Different Liver Fibrosis Risks

组别	例数	性别（男/女）	年龄（岁）	BMI［M（Q_1，Q_3），kg/m^2］	DBP［M（Q_1，Q_3），mmHg］	SBP［M（Q_1，Q_3），mmHg］	ALT［M（Q_1，Q_3），U/L］	AST［M（Q_1，Q_3），U/L］	PLT［M（Q_1，Q_3），×10^9/L］	TBIL［M（Q_1，Q_3），mmol/L］
肝纤维化低风险组	1 235	837/398	49±11	26.0（23.5，27.8）	85.00（78.00，92.00）	134.38（123.00，145.00）	29.00（18.00，32.00）	22.00（16.00，24.70）	225.00（191.25，265.00）	13.06（9.82，14.60）
肝纤维化中风险组	110	72/38	58±7^{d}	25.8（22.7，26.8）	83.00（75.00，90.00）^{d}	132.00（122.00，139.00）	28.00（19.00，31.40）	24.00（19.00，27.00）^{d}	164.00（146.00，191.00）^{d}	12.80（10.30，14.04）
肝纤维化高风险组	80	41/39	59±6^{d}	26.0（23.7，27.1）	82.29（77.00，89.25）	135.00（126.00，148.75）	31.40（19.00，53.50）^{d}	26.50（24.00，46.50）^{de}	151.00（115.00，185.75）^{d}	13.09（10.55，16.05）
检验统计量值		9.310^{a}	49.405^{b}	3.854^{c}	6.725^{c}	5.800^{c}	6.670^{c}	57.165^{c}	219.495^{c}	2.701^{c}
P 值		0.010	<0.001	0.156	0.035	0.055	0.032	<0.001	<0.001	0.259

组别	DBIL［M（Q_1，Q_3），mmol/L］	HDL-C［M（Q_1，Q_3），mmol/L］	LDL-C［M（Q_1，Q_3），mmol/L］	TC［M（Q_1，Q_3），mmol/L］	TG［M（Q_1，Q_3），mmol/L］	HbA_{1c}［M（Q_1，Q_3），%］	空腹 C 肽［M（Q_1，Q_3），pmol/L］	FBG［M（Q_1，Q_3），mmol/L］
肝纤维化低风险组	2.70（2.00，3.00）	1.10（0.95，1.20）	2.87（2.50，3.25）	4.93（4.40，5.41）	1.90（1.23，2.41）	8.40（7.10，10.00）	645.00（461.25，870.90）	8.07（6.6，10.79）
肝纤维化中风险组	2.80（2.40，3.40）^{d}	1.10（0.94，1.26）	2.78（2.45，3.07）	4.77（4.22，5.25）	1.71（1.12，2.30）	9.00（7.37，10.10）	621.80（456.00，875.00）	8.06（6.09，9.78）
肝纤维化高风险组	2.83（2.47，3.62）^{d}	1.13（0.97，1.27）	2.59（1.92，2.95）^{d}	4.53（3.81，5.05）^{d}	1.64（1.05，2.14）	9.50（8.70，10.40）^{d}	646.00（471.00，853.50）	7.43（6.17，10.40）
检验统计量值	16.154^{c}	1.538^{c}	16.614^{c}	15.364^{c}	5.407^{c}	10.741^{c}	0.391^{c}	2.943^{c}
P 值	<0.001	0.463	<0.001	<0.001	0.067	0.005	0.822	0.230

组别	HOMA2-IR［M（Q_1，Q_3）］	UAP［M（Q_1，Q_3），dB/m］	LSM［M（Q_1，Q_3），kPa］	FIB4［M（Q_1，Q_3）］	FRS［M（Q_1，Q_3），分］	SMI［M（Q_1，Q_3），kg/m^2］	VFA［M（Q_1，Q_3），cm^2］	病程［M（Q_1，Q_3），年］
肝纤维化低风险组	1.70（1.20，2.40）	263.55（232.27，294.08）	7.12（5.68，8.78）	0.94（0.70，1.20）	16.49（9.88，26.43）	7.50（6.80，8.10）	90.70（67.72，113.00）	3.0（0.5，10.0）
肝纤维化中风险组	1.50（1.10，2.30）	269.45（241.14，300.34）	9.35（8.58，10.18）^{d}	1.61（1.45，1.95）^{d}	23.33（14.84，30.97）	7.40（6.50，7.90）^{d}	82.20（64.80，105.00）	3.0（0.3，7.0）
肝纤维化高风险组	1.60（1.20，2.30）	279.11（249.86，310.68）^{d}	11.62（8.13，13.32）^{d}	2.47（1.54，3.04）^{d}	24.16（16.63，33.59）	7.05（6.40，7.50）^{d}	94.90（64.47，115.52）	4.0（0.5，10.0）
检验统计量值	1.928^{c}	13.822^{c}	179.587^{c}	367.837^{c}	13.474^{c}	21.325^{c}	1.886^{c}	1.848^{c}
P 值	0.381	0.001	<0.001	<0.001	0.003	<0.001	0.389	0.397

组别	初发糖尿病［例（%）］	吸烟史［例（%）］	饮酒史［例（%）］	高血压［例（%）］	肌肉质量减少［例（%）］	糖尿病视网膜病变［例（%）］	糖尿病肾病［例（%）］	糖尿病周围神经病变［例（%）］	降脂治疗［例（%）］	降压治疗［例（%）］
肝纤维化低风险组	542（46.6）	308（25.0）	158（12.8）	656（53.1）	142（11.5）	177（14.3）	150（12.1）	317（25.7）	219（17.7）	273（22.1）
肝纤维化中风险组	48（46.2）	33（30.0）	17（15.5）	58（52.7）	20（18.2）^{d}	23（20.9）	16（14.5）	37（33.6）	26（23.6）^{d}	28（25.5）
肝纤维化高风险组	34（44.7）	22（27.8）	9（11.40）	51（63.7）	17（21.5）^{d}	18（22.5）^{de}	16（20.0）	29（36.3）^{d}	28（35.0）^{d}	21（26.3）
检验统计量值	0.104^{a}	1.591^{a}	0.806^{a}	3.460^{a}	10.171^{a}	6.764^{a}	4.497^{a}	7.016^{a}	16.008^{a}	1.295^{a}
P 值	0.949	0.451	0.668	0.177	0.006	0.034	0.106	0.030	<0.001	0.523

注：DBP= 舒张压，SBP= 收缩压，ALT= 丙氨酸转氨酶，AST= 天冬氨酸转氨酶，PLT= 血小板计数，TBIL= 总胆红素，DBIL= 直胆红素，HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇，LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇，TC= 总胆固醇，TG= 三酰甘油，HbA_{1c}= 糖化血红蛋白，HOMA2-IR= 稳态模型评估的胰岛素抵抗指数，UAP= 脂肪衰减参数，LSM= 肝脏硬度值，FIB4= 肝纤维化指数 4，FRS=Framingham 队列风险计算方法评分，SMI= 骨骼肌指数，VFA= 内脏脂肪面积；^{a} 为 χ^2 值，^{b} 为 F 值，^{c} 为 H 值；^{d} 表示与肝纤维化低风险组比较 P<0.05，^{e} 表示与肝纤维化中风险组比较 P<0.05；1 mmHg=0.133 kPa。

而心低肝高危组仅 12 例（0.8%），占比最少，由于样本量太小，该组不纳入统计分析。其余 3 组患者的性别、年龄、DBP、SBP、AST、PLT、DBIL、LDL-C、TC、TG、HbA_{1c}、UAP、LSM、FIB4、FRS、SMI、高血压、肌肉质量减少、糖尿病肾病、糖尿病周围神经病变、降脂治疗比较，差异均有统计学意义（P<0.05）；3 组患者 BMI、ALT、TBIL、HDL-C、空腹 C 肽、FBG、HOMA2-IR、VFA、病程、初发糖尿病、吸烟、饮酒、糖尿病视网膜病变、降压治疗比较，差异均无统计学意义（P>0.05），见表 3。

其中心肝高危组患者的年龄、AST、DBIL、UAP、LSM、FIB4、FRS、糖尿病周围神经病变、降脂治疗高于心肝低危组和心高肝低危组，PLT 低于心肝低危组和心高肝低危组，差异有统计学意义（P<0.05）；心高肝

低危组患者男性、DBP、LDL-C、TC 高于心肝低危组和心肝高危组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 3。

3 讨论

T2DM 与 MAFLD 密切相关，二者共同的病理生理基础是胰岛素抵抗。T2DM 是肝纤维化预后不良的危险因素。现有的研究表明，至少有 1/6 的 T2DM 患者存在中到重度肝纤维化，这也是导致 T2DM 患者肝硬化和死亡的危险因素[18]。2023 年 ADA《糖尿病诊疗标准》首次建议对所有 T2DM 患者使用 FIB4 指数联合瞬时弹性成像技术进行肝纤维化筛查，但基于指南推荐的肝纤维化序贯筛查和风险分层的研究较少，因此不同肝纤维化风险的 T2DM 患者临床特征尚不清晰。既往基于 FIB4 联合瞬时弹性成像技术筛查肝纤维化的研究显示，T2DM 患者临床显著纤维化（≥ F2）的患病率为 7.5%~18.9%[19-21]。本研究利用住院 T2DM 患者进行回顾性分析发现肝纤维化中、高风险的占比为 13.3%，与上述研究结果相似。

本研究结果显示，年龄 >60 岁、HbA_{1c}>9%、肝酶异常以及合并肌肉质量减少的 T2DM 患者肝纤维化的风

表 3 不同肝纤维化风险人群根据 CVD 风险进一步分层的临床特征比较

Table 3 Different liver fibrosis risk populations further categorized based on cardiovascular disease risk

组别	例数	性别（男/女）	年龄（岁）	BMI［M（Q_1，Q_3），kg/m^2］	DBP［M（Q_1，Q_3），mmHg］	SBP［M（Q_1，Q_3），mmHg］	ALT［M（Q_1，Q_3），U/L］	AST［M（Q_1，Q_3），U/L］	PLT［M（Q_1，Q_3），×10^9/L］	TBIL［M（Q_1，Q_3），mmol/L］
心肝低危组	214	122/92	38±10	26.01（23.37，27.98）	82.00（74.00，90.00）	125.00（115.00，138.00）	23.00（17.00，43.50）	22.00（16.00，30.50）	236.50（194.00，273.50）	11.90（9.35，16.75）
心高肝低危组	1 021	715/306[d]	52±10[d]	26.01（23.56，27.74）	85.19（79.00，92.00）[d]	135.09（126.00，146.00）[d]	29.00（18.00，31.40）	22.00（16.00，24.70）	223.00（191.00，262.00）[d]	13.10（9.98，14.34）
心肝高危组	178	107/71[e]	59±5[de]	24.99（22.24，26.43）	82.58（76.00，90.00）[e]	133.00（124.00，144.50）[d]	30.00（19.00，34.50）	24.70（21.00，29.50）[de]	161.00（137.00，188.00）[de]	12.90（10.35，14.95）
检验统计量值		18.194[a]	236.010[b]	3.069[c]	19.169[c]	45.088[c]	2.775[c]	41.765[c]	210.040[c]	0.598[c]
P 值		<0.001	<0.001	0.216	<0.001	<0.001	0.250	<0.001	<0.001	0.742

组别	DBIL［M（Q_1，Q_3），mmol/L］	HDL-C［M（Q_1，Q_3），mmol/L］	LDL-C［M（Q_1，Q_3），mmol/L］	TC［M（Q_1，Q_3），mmol/L］	TG［M（Q_1，Q_3），mmol/L］	HbA_{1c}［M（Q_1，Q_3），%］	空腹 C 肽［M（Q_1，Q_3），pmol/L］	FBG［M（Q_1，Q_3），mmol/L］
心肝低危组	2.60（1.90，3.85）	1.08（0.92，1.26）	2.68（2.02，3.25）	4.53（3.84，5.33）	1.47（0.99，2.27）	7.50（5.80，8.35）	670.00（482.50，879.50）	7.94（6.18，10.42）
心高肝低危组	2.70（2.10，2.99）	1.10（0.96，1.18）	2.89（2.60，3.26）[d]	4.97（4.55，5.43）[d]	1.97（1.33，2.42）[d]	8.70（7.40，10.20）[d]	637.00（45400，870.60）	8.08（6.67，10.87）
心肝高危组	2.81（2.40，3.46）[de]	1.11（0.95，1.23）	2.72（2.24，3.04）[e]	4.71（4.15，5.20）[e]	1.71（1.12，2.29）	9.10（7.70，10.25）[d]	630.00（459.00，860.00）	7.71（5.99，9.91）
检验统计量值	14.518[c]	1.232[c]	26.542[c]	41.208[c]	27.819[c]	89.588[c]	1.105[c]	6.189[c]
P 值	<0.001	0.540	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.575	0.103

组别	HOMA2-IR［M（Q_1，Q_3）］	UAP［M（Q_1，Q_3），dB/m］	LSM［M（Q_1，Q_3），kPa］	FIB4［M（Q_1，Q_3）］	FRS［M（Q_1，Q_3），分］	SMI［M（Q_1，Q_3），kg/m^2］	VFA［M（Q_1，Q_3），cm^2］	病程［M（Q_1，Q_3），年］
心肝低危组	1.70（1.20，2.40）	256.34（229.25，298.91）	7.44（5.55，9.25）	0.69（0.50，0.95）	6.35（4.13，8.71）	7.44（6.68，8.03）	94.90（72.17，113.30）	2.0（0.5，10.0）
心高肝低危组	1.70（1.20，2.40）	263.71（232.94，292.13）	7.09（5.72，8.68）	0.99（0.75，1.22）[d]	20.00（13.17，28.94）[d]	7.50（6.90，8.10）	89.30（66.60，112.90）	3.0（0.5，10.0）
心肝高危组	1.50（1.20，2.30）	269.75（241.69，304.78）[de]	9.80（8.57，11.37）[de]	1.70（1.46，2.38）[de]	24.15（17.05，33.67）[de]	7.30（6.40，7.80）[e]	86.60（66.50，112.15）	3.0（0.3，8.0）
检验统计量值	1.499[c]	10.627[c]	179.494[c]	411.137[c]	427.583[c]	16.849[c]	2.406[c]	1.639[c]
P 值	0.473	0.005	<0.001	<0.001	<0.00	<0.001	0.300	0.441

组别	初发糖尿病［例（%）］	吸烟［例（%）］	饮酒［例（%）］	高血压［例（%）］	肌肉质量减少［例（%）］	糖尿病视网膜病变［例（%）］	糖尿病肾病［例（%）］	糖尿病周围神经病变［例（%）］	降脂治疗［例（%）］	降压治疗［例（%）］
心肝低危组	95（47.50）	47（22.1）	35（16.40）	72（33.60）	27（12.70）	38（17.80）	18（8.40）	39（18.20）	32（15.00）	48（22.40）
心高肝低危组	447（46.40）	261（25.6）	123（12.00）	584（57.20）[d]	115（11.30）	193（18.90）	132（12.90）[d]	278（27.30）[d]	187（18.30）	225（22.00）
心肝高危组	76（45.00）	52（29.4）	26（14.70）	107（60.50）[d]	32（18.10）[e]	39（22.00）	31（17.50）[d]	62（35.00）[de]	54（28.40）[de]	48（27.10）
检验统计量值	0.528[a]	2.727[a]	5.296[a]	43.797[a]	6.509[a]	1.299[a]	7.991[a]	14.012[a]	13.437[a]	2.223[a]
P 值	0.913	0.436	0.151	<0.001	0.039	0.522	0.018	0.001	0.001	0.329

注：[a] 为 χ^2 值，[b] 为 F 值，[c] 为 H 值；[d] 表示与心肝低危组比较 $P<0.05$，[e] 表示与心高肝低危组比较 $P<0.05$，心低肝高危组因样本量过小未参与统计学分析。

险更高。既往研究提示血糖控制情况与肝纤维化的进展紧密相关[22-23]。本研究结果显示，T2DM 患者中肝纤维化中、高风险组的 HbA_{1c} 水平显著高于低风险组，同时分层分析结果显示 HbA_{1c}>9% 患者肝纤维化高风险占比是糖化达标（<7.0%）患者肝纤维化高风险占比的 2.5 倍（8.3% 与 3.3%），提示加强糖尿病患者的血糖控制是减少其肝纤维化风险的重要手段。同时，本研究发现肝纤维化高风险组的 AST 水平显著高于中风险和低风险组，但是即使在肝酶正常的患者中依然有 3.2% 的糖尿病患者存在肝纤维化高风险，提示即使肝酶正常的糖尿病患者仍然建议进行肝纤维化风险筛查，这也与 ADA 指南推荐相一致。值得注意的是，本研究发现相比于肝纤维化低风险患者，肝纤维化中、高风险患者的 SMI 值显著降低，肝纤维化中高风险患者中，肌肉质量减少的患者占比约为非肌肉质量减少患者占比的 1.6 倍（12.2% 与 20.7%）。目前大量研究显示肌肉质量减少是肝纤维化的重要危险因素[24-25]。在 MAFLD 患者中，合并肌少症患者进展为代谢功能障碍相关脂肪性肝炎（MASH）及显著肝纤维化的风险会增加 2.5 倍[26]。一项纳入了 20 069 例患者的大型队列研究显示，肌少症患者 MAFLD 患病率显著增加，骨骼肌质量的减少会促进 MAFLD 及肝纤维化的进展[27]，该研究结果提示，针对糖尿病人群，寻找有针对性的饮食及运动干预以维持肌肉质量，对降低肝纤维化风险有重要价值。综上，为降低肝纤维化风险，针对 T2DM 患者除了要进行定期的肝酶监测，还应强化血糖控制，并需要早期评估其肌肉质量的变化，早期筛查肌少症，从而给予适当的训练和康复指导，制订科学的营养方案。

糖尿病显著增加 CVD 发生的风险，CVD 是 T2DM 的主要死亡病因。同时，CVD 是脂肪肝患者的常见肝外并发症，肝纤维化程度是 CVD 发生的独立危险因素[28]。目前无论是针对脂肪肝还是 T2DM 等代谢性疾病的管理，积极控制危险因素，以减少心血管不良事件的发生作为主要的治疗目标。因此对不同肝纤维化的 T2DM 患者的心血管风险评估尤为重要。本研究结果显示，在纳入患者中，CVD 中、高风险的患病率为 77.6%。且随着肝纤维化风险的升高，T2DM 患者的 CVD 风险显著升高，在肝纤维化高风险患者中，其 CVD 高风险患病率已高达 63.7%。该结果提示对肝纤维化高风险的 T2DM 患者进行早期筛查早期管理，不仅可以改善其肝纤维化的进展，同样有助于对其 CVD 危险因素实现早期干预。

为进一步去探究不同肝纤维化风险和不同 CVD 风险患者的临床特征，本研究在依据指南建议将 T2DM 患者进行肝纤维化风险分层的基础上，联合 CVD 风险分层，对纳入患者进行了四分组。结果显示，心低肝高危组占比最少，提示 T2DM 患者合并肝纤维化高风险通常 CVD 风险更高。同时，3 组间比较结果提示心肝高危组的年龄更大，AST、UAP 更高；心肝高危组与心高肝低危组的 HbA_{1c} 水平均高于心肝低危组，与心高肝低危组相比心肝高危组的 SMI 值更低，合并肌肉质量减少的患者比例更大，因此在高龄、AST 升高、血糖控制不达标以及 SMI 值降低的 T2DM 患者中更应强化心肝风险的筛查及早期干预。另外，本研究结果显示，心肝高危患者并发糖尿病周围神经病变的比例最高，因此对这部分患者的早期识别和早期干预同样将减少其他相关并发症的发生。既往研究也已证实，长期暴露于常见代谢 CVD 危险因素（如 T2DM、肥胖和高血压）会加速 MAFLD 的肝纤维化进展[29]，然而，在 CVD 风险评估中，肝纤维化的作用常常被低估。因此，CVD 的风险评估也应考虑纳入 FIB4 等广泛使用的非侵入性肝纤维化生物标志物。

4 小结与展望

本研究通过分析回顾性数据发现，T2DM 患者是发生肝纤维化及 CVD 的高风险人群，其肝纤维化中、高风险的患病率是 13.3%，CVD 中、高风险的患病率是 77.6%，其中高龄、血糖控制不佳、合并多种糖尿病并发症、肝酶异常、肝脏脂质沉积增加或肌肉质量减少会增加 CVD 和肝纤维化风险。本研究利用指南推荐的序贯筛查对糖尿病患者的肝纤维化进行评估，能够及时筛查因代谢性肝病导致的早期肝纤维化，此外首次按照不同 CVD 和肝纤维化风险进行分层，分析不同风险分层下 T2DM 患者特征，提供了关于未来 CVD 及肝硬化风险的预后信息。本研究也存在一定的局限性：研究对象为单中心住院患者，存在一定的样本量偏倚；且该研究属于横断面研究，缺少心血管终点事件，如心血管死亡、心源性猝死等，未来研究可以纳入更全面的临床疗效指标来反映患者的长期预后。

此外，2023 年美国心脏病协会（AHA）提出心脏－肾脏－代谢综合征（CKM）的概念，是指由肥胖、糖尿病、慢性肾脏疾病和 CVD 之间相互作用导致的一种全身性疾病，突出了心血管－肾病－代谢性疾病之间的密切联系，强调针对 CKM 患者需通过减重、降压、调脂、降糖等措施进行综合管理[4]，其中对于存在 CKM 危险因素的高风险患者，需每 1~2 年进行 T2DM 以及 MAFLD 的筛查。本文的研究结果也同样提示，T2DM 患者合并 CVD 及肝纤维化高危时，其代谢指标控制更差，且并发症风险更高。目前针对 CKM 的管理中，脂肪肝仍作为重要的危险因素进行筛查，但作为调节机体代谢的重要器官，随着对代谢相关的肝纤维化认识的增加，肝脏是否能与心脏、肾脏一样作为代谢性疾病重要的受损靶器官仍值得进一步思考。在未来的 T2DM 患者早期筛查



与干预中，可能需要将心血管－肝脏－肾脏作为 CKM 整体来进行考量，以实施多学科、全方面的防控策略，更有效地管理和针对性地预防相关慢性病。

作者贡献：聂媛媛负责临床数据收集、整理、分析，并撰写论文初稿；方达负责绘制图表并协助统计分析；徐浩协助参与论文内容及格式修改；杨东辉负责 FibroTouch 检查的检测；毕艳完善论文的审校；顾天伟提出研究思路，设计研究方案，完善论文最终内容及审校，并对论文负责。

本文无利益冲突。

聂媛媛 https://orcid.org/0009-0004-0023-2386

顾天伟 https://orcid.org/0000-0002-2320-5100

参考文献

[1] STEFAN N，CUSI K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes [J]. Lancet Diabetes Endocrinol，2022，10（4）：284-296. DOI：10.1016/S2213-8587(22)00003-1.

[2] 中华医学会内分泌学分会，中华医学会糖尿病学分会. 中国成人 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病管理专家共识 [J]. 中华内分泌代谢杂志，2021，37（7）：589-598. DOI：10.3760/cma.j.cn311282-20210105-00016.

[3] KIM K S，HONG S M，HAN K，et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease and all cause death in patients with type 2 diabetes mellitus：nationwide population based study [J]. BMJ，2024，384：e076388. DOI：10.1136/bmj-2023-076388.

[4] NDUMELE C E，RANGASWAMI J，CHOW S L，et al. Cardiovascular-kidney-metabolic health：a presidential advisory from the American heart association[J]. Circulation，2023，148(20)：1606-1635. DOI：10.1161/CIR.0000000000001184.

[5] American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of revisions：standards of medical care in diabetes-2022 [J]. Diabetes Care，2022，45（Suppl 1）：S4-7. DOI：10.2337/dc22-Srev.

[6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）[J]. 中华糖尿病杂志，2021，13（4）：315-409. DOI：10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.

[7] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南（2010 年修订版）[J]. 中国医学前沿杂志（电子版），2012，4（7）：4-10. DOI：10.3969/j.issn.1674-7372.2012.07.002.

[8] 中华医学会肝病学分会，中华医学会消化病学分会，中华医学会感染病学分会. 肝纤维化诊断及治疗共识（2019 年）[J]. 实用肝脏病杂志，2019，22（6）：793-803. DOI：10.3969/j.issn.1672-5069.2019.06.006.

[9] 仲维莉，邹国良. 初发与血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者应用门冬胰岛素 30 注射液强化治疗的效果及安全性比较[J]. 中国医药，2019，14(2)：242-245. DOI：10.3760/j.issn.1673-4777.2019.02.021.

[10] 翁心植，邱鹤庚. 世界卫生组织（WHO）关于吸烟情况调查方法标准化的建议（节译）[J]. 心肺血管病杂志，1984（1）：21-26.

[11] 曹清明，王蔚婕，张琳，等. 中国居民平衡膳食模式的践行——《中国居民膳食指南（2022）》解读 [J]. 食品与机械，2022，38(6)：22-29. DOI：10.13652/j.spjx.1003.5788.2022.60050.

[12] 刘娟，丁清清，周白瑜，等. 中国老年人肌少症诊疗专家共识（2021）[J]. 中华老年医学杂志，2021，40（8）：943-952. DOI：10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.08.001.

[13] 中华医学会肝病学分会，中华医学会消化病学分会，中华医学会感染病学分会. 肝纤维化诊断及治疗共识（2019 年）[J]. 中华肝脏病杂志，2019，27（9）：657-667. DOI：10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.09.001.

[14] CUSI K，ISAACS S，BARB D，et al. American association of clinical endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings：co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases（AASLD）[J]. Endocr Pract，2022，28（5）：528-562. DOI：10.1016/j.eprac.2022.03.010.

[15] Americal College of Cardiology，Americal Heart Association. Reprint：2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk[J]. J Am Pharm Assoc，2014，54(1)：e2. DOI：10.1331/japha.2014.14501.

[16] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南（2023 年）[J]. 中国循环杂志，2023，38（3）：237-271. DOI：10.3969/j.issn.1000-3614.2023.03.001.

[17] HENSON J B，SIMON T G，KAPLAN A，et al. Advanced fibrosis is associated with incident cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. Aliment Pharmacol Ther，2020，51（7）：728-736. DOI：10.1111/apt.15660.

[18] LOMONACO R，GODINEZ LEIVA E，BRIL F，et al. Advanced liver fibrosis is common in patients with type 2 diabetes followed in the outpatient setting：the need for systematic screening [J]. Diabetes Care，2021，44（2）：399-406. DOI：10.2337/dc20-1997.

[19] MANSOUR D，GRAPES A，HERSCOVITZ M，et al. Embedding assessment of liver fibrosis into routine diabetic review in primary care [J]. JHEP Rep，2021，3（4）：100293. DOI：10.1016/j.jhepr.2021.100293.

[20] SRIVASTAVA A，GAILER R，TANWAR S，et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Hepatol，2019，71（2）：371-378. DOI：10.1016/j.jhep.2019.03.033.

[21] SRIVASTAVA A，JONG S，GOLA A，et al. Cost-comparison analysis of FIB-4，ELF and fibroscan in community pathways for non-alcoholic fatty liver disease [J]. BMC Gastroenterol，2019，19（1）：122. DOI：10.1186/s12876-019-1039-4.

[22] ALEXOPOULOS A S，CROWLEY M J，WANG Y，et al. Glycemic control predicts severity of hepatocyte ballooning and hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology，2021，74(3)：1220-1233. DOI：10.1002/hep.31806.

[23] CHANG X X，BIAN H，XIA M F，et al. Postprandial glucose is correlated with an increasing risk of liver fibrosis in Chinese patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Diabetes Metab，2022，

48（6）：101377. DOI：10.1016/j.diabet.2022.101377.
[24] SINN D H，KANG D，KANG M，et al. Nonalcoholic fatty liver disease and accelerated loss of skeletal muscle mass：a longitudinal cohort study [J]. Hepatology，2022，76（6）：1746-1754. DOI：10.1002/hep.32578.
[25] WIJARNPREECHA K，KIM D，RAYMOND P，et al. Associations between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in the USA[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol，2019，31(9)：1121-1128. DOI：10.1097/MEG.0000000000001397.
[26] KOO B K，KIM D，JOO S K，et al. Sarcopenia is an independent risk factor for non-alcoholic steatohepatitis and significant fibrosis [J]. J Hepatol，2017，66（1）：123-131. DOI：10.1016/j.jhep.2016.08.019.
[27] KIM G，LEE S E，LEE Y B，et al. Relationship between relative skeletal muscle mass and nonalcoholic fatty liver disease：a 7-year longitudinal study [J]. Hepatology，2018，68（5）：1755-1768. DOI：10.1002/hep.30049.
[28] ROCA-FERNANDEZ A，BANERJEE R，THOMAIDES-BREARS H，et al. Liver disease is a significant risk factor for cardiovascular outcomes - A UK Biobank study [J]. J Hepatol，2023，79（5）：1085-1095. DOI：10.1016/j.jhep.2023.05.046.
[29] ZHOU X D，TARGHER G，BYRNE C D，et al. An international multidisciplinary consensus statement on MAFLD and the risk of CVD [J]. Hepatol Int，2023，17（4）：773-791. DOI：10.1007/s12072-023-10543-8.

（收稿日期：2024-09-25；修回日期：2024-11-27）
（本文编辑：康艳辉）